Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité zu Berlin.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Bergmann).

Vegetative Störungen bei Akromegalie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von
Van Quai Ho
aus Kiangsi, China

Tag der Promotion: 30. Mai 1928.

Druck: F. Peters, Fachdruckerei für Dissertationen, Charlbg. 2, Goethestr. 78

Vorgelegt mit Genehmigung der Friedrich Wilhelms-Universität Berlin.

Dekan:	Prof. Dr. Grotjahn
Referent:	Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Bergmann
Korreferent:	Prof. Dr. Leschke

Vegetative Störungen bei Akromegalie.

Die Herrschaft über alle vegetativen Vorgänge im Körper, also den Stoffwechsel und andere vom Willen nicht absolut abhängige Vorgänge, übt das vegetative Nervensystem aus. Auf Grund experimenteller Versuche und klinischer Erfahrungen läßt sich heute als wahrscheinlich annehmen, daß dem vegetativen Nervensystem einerseits im Gehirn eine Zentrale in der Regio subthalamica (Zwischenhirn) übergeordnet ist, andererseits auch endokrine Drüsen auf ihre Funktion bezug haben. Am vegetativen Nervensystem lassen sich zwei Hauptteile unterscheiden: der sympathische und der parasympathische (autonomes System). Die Aufgabe beider ist die Versorgung der vegetativen Organe, aber ihre Funktion ist eine z. T. antagonistische. Am Herzen z. B. wirkt der Sympathicus (Nervi accelerantes) beschleunigend, der Parasympathicus (Vagus) hemmend, während am Darm die Verhältnisse umgekehrt liegen. Am Auge ruft der Sympathicus Erweiterung, der Parasympathicus (Oculomotorius) Verengerung der Pupille hervor usw.

Entsprechend kann man die endokrinen Drüsen, allerdings etwas schematisierend, nach ihren Beziehungen zum vegetativen Nervensystem in zwei Gruppen teilen: in Sympathicus- und Vagus (Parasympathicus)drüsen.

Die Beziehungen zwischen endokrinen Drüsen- und vegetativem Nervensystem sind übrigens umkehrbar. Reizung vegetativer Nerven beeinflußt den Funktionsgrad in bestimmten Hormondrüsen. So führt z. B. Vagusreizung vermutlich auf dem Wege über das Pankreas häufig zur Erniedrigung des Blutzuckerspiegels.

Durch die experimentellen und klinischen Forschungen vieler Autoren hat es sich gezeigt, daß die Beziehungen beider Systeme höchst komplizierte sind, daß dem hormonalen Apparat die ihm vielfach übertragene Rolle als alleiniger Beherrscher der vegetativen Lebensfunktionen nicht zukommt, sondern daß neben ihn als gleichwertiger Faktor das Nervensystem zu setzen ist. Beim gesunden Menschen dehnt sich die Funktion des vegetativen Nervensystems, nämlich die lebensnotwendige Nivellierung der Gegensätze, auch auf das Korrelationsverhältnis der endokrinen Drüsen aus. Verändert sich die Funktion des vegetatien Nervensystems, bzw. einer oder mehrerer Hormondrüsen, so entsteht ein Krankheitsbild. Im folgenden wollen wir das endokrine Krankheitsbild der Akromegalie besprechen, insbesondere die bei ihr vorkommenden vegetativen Störungen.

Unter Akromegalie versteht man eine Erkrankung, die durch eine Funktionssteigerung des drüsigen Anteils der Hypophyse hervorgerufen wird.

Von den pathologisch-anatomischen Befunden bei der Akromegalie stehen seit den ersten Angaben von Pierre Marie und Marinesco die Veränderungen der Hypophyse im Vordergrunde. Die Massenvermehrung der Weichteile wird durch Verdickung der Epidermis, Hypertrophie und Vergrößerung der Hautpapillen, starke Infiltration und Bindegewebswucherung in der Subcutis erzeugt. Die Bindegewebswucherung erstreckt sich aber auch auf die tieferliegenden Weichteile und in die Interstitien der Muskelfasern, die ihrerseits durch eine Verbreiterung und Proliferation der Kerne, späterhin unter degenerativen Erscheinungen, am Prozesse teilnehmen. Die Vergrößerung an den Schleimhäuten, vornehmlich an der Zunge, wird durch eine Hyperplasie der Schleimhaut, Wucherungen der Papillen und Bindegewebsvermehrung bedingt. Das Nervensystem, insbesondere die peripheren Nerven, die Spinalganglien und der Sympathicus, zum Teil auch das Gehirn, nehmen an der allgemeinen Hypertrophie teil. Histologisch zeigt sich eine Wucherung des Bindegewebes und der Neuroglia. An der Massenzunahme können sich auch die Eingeweide beteiligen (Splanchnomegalie), wärhend das innere Genitale zumeist atrophisch und die Keimdrüsen hypoplastisch sind. Die Splanchnomegalie ist in vielen Fällen durch Stauung und Bindegewebswucherung bedingt, in einem von Amsler (L.-N.) genau untersuchten Falle bestand aber eine echte Vergrößerung der Viszera, insbesondere auch Hypertrophie des Herzens, der Leber und der Nebennierenrinde; von den endokrinen Organen sind Nebennieren und Pancreas nicht vergrößert, die Schildrüse kann strumös entartet oder auch stark atrophisch sein. Eine Thymushyperplasie und Status lymphaticus bilden keine seltenen Befunde. Die Knochenveränderungen bei der Akromegalie sind durchaus nicht so stark, wie man es nach den klinischen Erscheinungen annehmen könnte. An den Extremitätenknochen zeigen sich zwar Verbreiterungen und Vergrößerungen der Endphalangen, doch in erster Linie Exostosen, unregelmäßige Porosen der Rindenschichten, Knochenauswüchse an den Gelenkenden, Veränderungen, die man als sekundäre Folgen der Weichteilzunahme zu betrachten hat. An der Clavicula sieht man meist eine beträchtliche Massenzunahme. Am knöchernen Schädel sind, abgesehen von den Veränderungen am Keilbein, frühzeitiges Verstreichen der Nähte, Exostosen, besonders an den Muskelansätzen, Erweiterung der pneumatischen Räume, Massenzunahme des Arcus superciliaris, der Jochbögen und des Unterkiefers zu konstatieren. Die histologische Untersuchung der Knochen ergibt, daß hier keine spezifischen Krankheitsprozesse vorliegen, sondern daß eine Anlagerung und Resorption der Knochensubstanz in ganz derselben Weise stattfindet, wie bei normalem Knochenwachstum.

Die Frage, nach der Aetiologie und Pathogenese der Akromegalie, läßt sich nur für eine beschränkte Anzahl von Fällen beantworten. So wird beispielsweise der hereditären Syphilis eine Bedeutung zugesprochen (Peritz). In anderen Fällen soll ähnlich wie beim Basedow ein physischer Chok die Krankheit ausgelöst haben (Pel). Die eigentliche Ursache der Krankheit muß man nach dem Stande unseres heutigen Wissens in einer Funktionssteigerung der glandulären Hypophyse erblicken. Marie und Marinesco beschrieben bei dieser Erkrankung als typischen Befund Veränderungen an der Hypophyse, Vergrößerungen des Volumens mit hyperplastischer Wucherung und sekundärer Bindegewebssklerose, sowie verschiedene Neoplasmen. Das überaus häufige, nahezu konstante Vorkommen von Hypophysenveränderungen ist auch von den meisten späteren Untersuchern hervorgehoben worden. Furnivall fand in 49 Fällen 47 mal, Sternberg in 47 Fällen 23 mal, Hutchinson in 48 Fällen 44 mal, Modena (b) in 70 Fällen 65 mal geschwulstartige Veränderungen der Hypophyse. Der Hirntumor ist der Ausdruck hypertrophischer, hyperplastischer Prozesse im Organ. Nach Benda (e) handelt es sich hierbei um eine Vermehrung der Drüsenepithelien des Vorderlappens, in erster Reihe der chromophilen, bzw. eosinophilen Zellen. Die Hyperplasie kann sich bis zur Bildung von adenomatösen Strumen steigern Neuestens betont B Fischer (e, f), daß sich bei der Akromegalie nicht ein Tumor beliebiger Art in der Hypophyse findet, sondern daß das Adenom der Hypophyse für die Akromegalie charakteristisch ist. Er zeigt, daß seit den Untersuchungen Bendas mit Sicherheit noch kein Hypophysistumor anderer Art bei Akromegalie beschrieben wurde. Die Beschreibungen von Sarkomen, Endotheliomen sind sicherlich histologische Fehldiagnosen, denn, wie Löwenstein, der die Entwicklung der Hypophysenadenome genauer verfolgt hat, nachweisen konnte, führen die einzelnen Wachstumsformen dieser Tumoren leicht zu falschen Diagnosen. Form und Lagerung der Zellen täuschen bei langsamer wachsenden Adenomen der Hypophyse leicht Bilder von Spindelzellensarkomen, bei den rascher wachsenden Tumoren Bilder von Rundzellensarkomen, Peritheliomen u. ähnl. vor. Das Adenom der Hypophysenvorderlappens kann mit der Zeit entarten und schließlich den Eindruck eines malignen Tumors machen, ohne daß klinisch ein Zurückgehen der Krankheitssymptome beobachtet wird. Ggeelentlich kommt cystische Erweichung vor. Metastasenbildung ist bisher nicht beschrieben worden. Jene seltenen Akromegaliefälle, in denen keine histologische Veränderung und kein Tumor der Hypophyse vorgefunden wurde (Cantani konnte 30 derartige Fälle sammeln), dürften in erster Linie darin eine Erklärung finden, daß die Hyperplasie und Tumorbildung die außerhalb der Sella turcica gelegene Rachendach-

hypophyse betraf und dadurch den früheren Untersuchrn entgangen war. Tatsächlich konnte in einem Falle von Akromegalie Erdheim (i) eine normale Hypophyse, aber in der Keilbeinhöhle einen von akzessorischen Hypophysenkeimen ausgehenden Tumor mit typischen eosinophilen Zellen nachweisen. Ferner weist aber B. Fischer darauf hin, daß die meisten Fälle von Akromegalie ohne Hypophysentumor, die in der Literatur beschrieben sind, auf Fehldiagnosen und Verwechselungen mit anderweitigen Erkrankungen zurückgeführt werden können. Durch kritische Sichtung der vorliegenden Angaben beweist er, daß bisher kein Fall von zweifellos echter Akromegalie bekannt geworden ist, bei dem der Nachweis einwandfrei erbracht wurde, daß die spezifischen Hyperphysenveränderungen fehlten.

Das Tierexperiment konnte sonst allerdings nur indirekte Beweise für die hyperpituitaristische Genese der Akromegalie liefern, indem es bisher nicht gelungen ist, durch experimentelle Eingriffe die Hypophyse zu vermehrter Tätigkeit anzuregen und eine Tumorbildung im Organ hervorzurufen. Auch die in der letzten Zeit in dieser Richtung von uns unternommenen Versuche sind bisher erfolglos geblieben. Der durch Implantation oder Verfütterung von Hypophysengewebe hervorgerufene Hyperpituitarismus führt nur ausnahmsweise zu einem gesteigetren Knochenwachstum.

Nach der Symptomatologie ist das Kennzeichen der Akromegalie, wie der Name besagt, das Größerwerden der Akra, d. h. der gipfelnden Teile, wie: Hände, Füße, Kiefer, Lippen, Nase, Zunge. Neben den äußeren Teilen geraten aber auch die inneren Organe nicht selten in einen Zustand gesteigerten Wachstums. Meist entwickelt sich eine beträchtliche Vergrößerung der Hypophyse; dies führt zur Erweiterung der Sella turcica. Dadurch kommt es zu der Lokalisation entsprechenden Hirndrucksymptomen. Dazu gesellen sich sehr häufig Schilddrüsenveränderungen hyperplastischer Art, auch stärkere Betonung der Funktion der interstitiellen Drüse, ferner, bisweilen nach vorübergehender Steigerung, sehr häufig Erlöschen der Generationsdrüse, sowie anscheinend häufig Hyperplasie der Nebennierenrinde. Auch der Erregungszustand vegetativer Nerven ist bisweilen in mannigfaltiger Weise gesteigert. Später kommt es sehr häufig zu raschem Hinwelken des Körpers und Degenerationserscheinungen verschiedenster Art. Im Falle einer durch Geschwulstbildung des Hypophysenvorderlappens hervorgerufenen Akromegalie können selbstverständlich, je nach Größe und Wachstumstendenz der Geschwulst, Nachbarschaftssymptome seitens der übrigen Hyphphyse, des Infundibulum und der basalen Zentren zur Akromegalie hinzutreten, die an und für sich nichts mit ihr zu tun haben. Der Uebergang der Akromegalie zu (bzw. ihre

Kombination mit) Fettsucht, Genitalatrophie und konsekutiver Verwischung der Geschlechtscharaktere, den Erscheinungen eines Diabetes insipidus, sowie der Ausgang einer Akromegalie in progrediente Kachexie sind unzweifelhaft Folgen solcher Sekundärwirkungen der ursprünglich mit Ueberfunktion einhergehenden Vorderlappentumoren. Biedl bezieht auch den nicht selten schon initial auftretenden Funktionsverlust der Genitalorgane sowie die Störung des Kohlehydratstoffwechsels bei Akromegalie auf eine Beteiligung der Nachbarschaft. Wir wollen im folgenden nur ein beschränktes Gebiet **vegetativer Störungen bei Akromegalie** besprechen, nämlich:

1. Kohlehydratstoffwechsel:
   Blutzucker, Glykosurie, Kohlehydrattoleranz.
2. Wasserstoffwechsel:
   Polyurie, Konzentrationsfähigkeit der Nieren, Wasserversuch, Oligurie, Oedeme, Albuminurie.
3. Gesamtstoffwechsel:
   Fettsucht, Magerkeit, bzw. Kachexie.
4. Blutdruckregulation:
   Hyper- und Hypotonie, Adrenalin-Blutdruckkurve, vasomotorische Störungen, Raynaud'sche Gangraen.
5. Schlafsucht oder Schlaflosigkeit.
6. Charakter- und Affektstörungen.

1. Kohlehydratstoffwechsel bei Akromegalie.

Der Stoffwechsel Akromegaler weist zuweilen Abnormitäten auf, deren häufigste die Neigung zu alimentärer Glykosurie sein dürfte. Aehnlich wie beim Morbus Basedowii ist die Toleranzgrenze für Zucker herabgesetzt. Schon Pierre Marie hat angegeben, daß in einem Drittel oder in der Hälfte der Fälle von Akromegalie sich Glykosurie findet. Ausführliche Literaturangaben finden sich bei Launois et Roy und Bornhardt.

Bornhardt stellt 176 Fälle von Akromegalie aus der Literatur zusammen, bei denen sichere Angaben über Untersuchung des Harns auf Zucker vorliegen. In 63 Fällen, also in 35,5 %, fand sich Diabetes, in 8 Fällen alimentäre Glykosurie. In manchen Fällen zeigt der Diabetes den gewöhnlichen Verlauf und führt ev. zum Exitus im Koma. In manchen Fällen aber zeigt die Glykosurie, wie V. Noorden zuerst hervorhob, eine auffällige Unabhängigkeit vom Zuckerwert der Nahrung.

Der Blutzuckergehalt weist nach vorliegenden Erfahrungen keine Besonderheiten auf, nur in einigen Fällen fanden sich an der oberen Grenze der Norm liegende Werte. Gray, Horace betonte, daß bei Akromegalie der Höhepunkt des Blutzuckergehalts meist um 0,14 % liegt und nur selten 0,26 % erreicht; die Kurve ist etwas verlängert.

Als fast regelmäßige Begleiter der Akromegalie aber nannte B. Fischer Polyurie und Glykosurie. Meist is diese Glykosurie bei Akromegalie temporär, zeitlich wechselnd, kann aber auch zum schweren Diabetes und Koma werden. Also auch diese nachgewiesene glykosurische Wirkung der Hypophysiszellen und das gleichzeitige (fast regelmäßige) Vorkommen von Glykusurie bei Akromegalie spricht sehr dafür, daß der Erkrankung eine Hyperfunktion der spezifischen Hypophysiszellen zugrunde liegt.

Die klassischen Arbeiten von Harvey Cushing waren Anlaß lebhafter Diskussion über die Rolle der Hypophyse im Kohlehydratstoffwechsel. Aber E. Leschke hat darauf erwiesen, daß die Mehrzahl der Störungen der Zuckertoleranz und des Blutzuckerspiegels auch bei Hypophysenerkrankungen nicht einer hypophysären Dysfunktion, sondern einer Affektion des Zwischenhirns zuzuschreiben ist.

Unter 190 eigenen und fremden Fällen von Akromegalie fand er Glykosuie oder Hyperglykämie in 82, d. h. 43 %, und ihre Häufigkeit in anderen Fällen von Tumoren der Hypophyse oder der Hirnbasis und basaler Meningitis ist ebenso groß. Ebenso sind Fälle von Encephalitis epidemica und Glykosurie beobachtet worden.

Als Beispiel für die Kohlehydratstoffwechselstörungen bei Akromegalie führen wir folgenden Fall an:

Fall von Fink: 49jährige mit typischer Akromegalie und Diabetes mellitus. Eine Schwester nervenleidend. Mit 13 Jahren Sturz auf Magengegend. Blutbrechen. Mit 21 Jahren Kindskopf. Großer Erguß über der Gebärmutter operiert. Im Jahre darauf dreimal menstruiert, seitdem nicht mehr. Im gleichen Jahre Dickerwerden der Finger. Seitdem Hände und Füße immer plumper, Gesicht dicker, Nase größer, Lippen wulstiger, alles ganz allmählich. 1906 Amputation Mammae rechts wegen verhärteter Geschwulst, 1907 desgleichen links. Seit Ende 1907 viel Durst, viel Urin. Gesichtsschädel stärker entwickelt als Gehirnschädel. Nase sehr vergrößert, Zähne, früher ganz dicht, jetzt größere Zwischenräume. Hände tatzenartig, Füße stark vergrößert. Status nervorum intakt. Versuche mit streng kohlehydratfreier Kost, neben solcher Ovarientabletten, ohne solche mit Hypophysentabletten, Thyreoidintabletten bringen den Zuckergehalt nicht herunter, immer zwischen 5 und 7 %. Juli 1912 Exitus. Rechtes oberes Epithelkörperchen sehr groß, 4½ cm lang, 0,4 bis 1,4 cm breit, 2—4 mm dick. Aus der Sella turcica ragt links ein kleiner, kirschgroßer, von einer Kapsel umgebener Tumor von graurötlicher Farbe hervor. Malignes Hypophysenadenom mit Kompression (infolge Blutung) des linken Opticus und Einwachsen in den rechten Oculomotorius, den Clivus Blumen-

bachii und die seitlichen Partien um die Hypophyse rechts und in die Keilbeinhöhle.

Fall von Marinesco, G., und E. D. Paulian: Frau von 55 Jahren zeigt alle klassischen Erscheinungen der Akromegalie; die ersten Erscheinungen sind 7 Jahre vorher als Kopf- und Gliederschmerzen aufgetreten, dann langsame Größenzunahme der Extremitäten; vor 2 Jahren starkes Hunger- und Durstgefühl und Zunahme der Kopf- und Gliederschmerzen. Bei der Aufnahme in die Klinik wurde außerdem eine senile Katarakt des linken Auges und eine Zuckerausscheidung von 433 g pro Tag festgestellt. Bei der Sektion fanden sich äußere Verbreiterung der Hypophyse (Adenom), eine Erweiterung im Zentrum des Hypophysenvorderlappens und chronische und subacute Veränderung im Tuber cinereum. Die histologischen Veränderungen im Pancreas betreffen hauptsächlich die Drüsenausführungsgänge, die Langerhans'schen Inseln und die kleinen Gefäße, in deren Umgebung das interstitielle Gewebe auffällig gewuchert ist. Die Veränderungen im Tuber cinereum bestehen im wesentlichen in Reduktion der Kerne, die oft zerklüftet, atrophisch und in die Peripherie verlagert sind. Marinesco und Paulian treten der von Loeb vertretenen Anschauung bei, daß der Druck eines Hypophysentumors imstande sei, die Zuckerausscheidung bei der Akromegalie zu erzeugen, und daß es ein Zuckerzentrum im Bereiche des Drüsenkörpers, vieleicht im Bereiche des Tuber cinereum, geben müsse. M. und P. folgern aus ihren Untersuchungen, daß die Verletzung des Tuber cinereum geeignet ist, einen schwereren Diabetes zu erzeugen als der Zuckerstich. Das Zentrum für diesen Diabetes sei ein dem eigentlichen Kern des Tuber benachbarter paraventrikulärer Kern. Bei der Entstehung des Diabetes sind offenbar beide beteiligt, einer für die Polyurie und einer für Glykosurie.

Fall von Etienne, G., L. Drouet und B. Jovanowitsch-Brintcheva: Eine 37jährige Patientin mit typischer, durch einen röntgenologisch erwiesenen Hypophysentumor bedingten Akromegalie, Menses stets unregelmäßig, setzten lange vor Beginn der Akromegalie aus. Abnormer Haarwuchs, vor allem Bart. Gewichtszunahme. Am auffallendsten ist eine enorme Glykosurie (372 g pro Tag) bei Polyurie (3¾ L). Die Glykosurie weicht keiner diätetischen Therapie, ebensowenig einer Organtherapie mit Hypophysenextrakt, während die Verabreichung von Pankreasextrakt den Harnzucker in 4 Tagen auf 47 g herabdrückte. Nach Aussetzen der Pankreastherapie Wiederansteigen der Glykosurie. Verfasser meinen daher, daß der größte Teil der Zuckerausscheidung auf eine Pankreasinsuffizienz zu beziehen sei, während sie den unbeeinflußbaren Rest auch auf die Hypophysenstörung direkt beziehen.

Bei manchen Fällen tritt nur im Anfangsstadium der Akromegalie alimentäre Glykosurie resp. Diabetes auf, später zeigen diese Fälle eine sehr hohe Toleranz. W. Schlesinger und Bornhardt teilen je einen solchen Fall mit. Neuerdings berichtet Cushing über solche Fälle. In dem Falle von Bornhardt bestand der Diabetes fünf Jahre, später trat auch auf 150 g Traubenzucker keine Glykosurie auf.

2. Wasserstoffwechsel bei Akromegalie.

Ganz besonders häufig ist die Akromegalie mit Diabetes insipidus kompliziert. Das wesentlichste klinische Symptom ist: reichliche Entleerung eines dünnen, unter Umständen wasserhellen Urins von niedrigem spezifischem Gewicht, das bis 1,002 oder 1,003 heruntergehen kann. Die in 24 Stunden ausgeschiedenen Harnmengen können in schweren Fällen 10—12 Liter und mehr betragen. Der enormen Harnflut entspricht in der Regel eine gesteigerte Flüssigkeitszufuhr als Antwort auf ein abnorm erhöhtes Durstgefühl. Die Polyurie kann vorübergehend beim Dursten sogar die Wasserzufuhr übersteigen. Zwingt man den Kranken zur Beschränkung der Flüssigkeitsaufnahme, z. B. bis auf 3—4 Liter, so kann dies manchmal relativ gut ertragen werden. Das im Uebermaß zugeführte Wasser kann ein leichteres Ansprechen der Nieren für Wasser zur Folge haben. So kommt es zur Bluteindickung, und da letztere ohne Zweifel zu den das normale Durstgefühl auslösenden Faktoren gehört, kommt letzten Endes tatsächlich ein gesteigertes Durstgefühl zustande. Ihr Wesen wurde früher in einer Konzentrationsunfähigkeit der Niere erblickt, so daß bei Zufuhr fester Molen die Ausscheidung etwaiger Zulagen, ähnlich wie es bei der Schrumpfniere der Fall ist (Erich Meyer, Tolkwist, Seiler) erfolgt. In Betracht kommt hier vor allem die Zufuhr von Kochsalz. Richtig ist, daß bei gewissen Formen des Diabetes insipidus eine Konzentrationseinschränkung der Nieren vorliegt. Mit Hilfe des Volhard'schen Durstversuches läßt sie sich unschwer nachweisen. In solchen Fällen finden wir eine Maximalkonzentration des Harns von etwa 1010; in leichteren Fällen darüber, in schwereren darunter. Ob es jedoch berechtigt ist, diese Form auf eine veränderte Funktion der Nieren zu beziehen, scheint uns zweifelhaft. Vielmehr muß angenommen werden, daß die Niere auf Grund cerebraler Störungen auf Zufuhr von festen Molen in abnormer Weise anspricht. Die am Boden des IV. Ventrikels zwischen den Acusticus- und Vaguskernen ausgeführte Piqûre hat, wie bekannt, Polyurie und Glykosurie zur Folge (Claude Bernard'scher Zuckerstich). Ganz in der Nähe dieses Zentrums liegt die Stelle, von der aus man durch Stich eine starke Salzausschwemmung hervorrufen kann (Jungmann und E. Meyer). Wasser- und Salzausscheidung der Nieren werden also von

bestimmten Zentren aus reguliert, die, wie Leschke bestimmte, die Gegend des Infundibulums und des Tuber cinereum umfassen. Durch Läsion derselben kann man Polyurie erzeugen. Der Diabetes insipidus ist somit ein interessantes Beispiel für die Regulierung des Stoffwechsels durch das autonome Nervensystem. Wasser- und Salzstoffwechsel müssen unter Umständen augenblicklich reguliert werden, um gefährlichen Aenderungen in der molekularen Blutkonzentration vorzubeugen. Die Nieren arbeiten zu langsam, um dieses Gleichgewicht in jedem Augenblicke herstellen zu können. Ihre Aufgabe ist es, den täglichen Ueberschuß an Wasser oder Salzen auszuscheiden. Die momentane Regulation jedoch findet statt durch die Gewebe in Verbindung mit den Kapillaren. Diese Regulation arbeitet so exakt, daß sogar nach brüsken Aenderungen der normalen Blutkonzentration (durch intravenöse Injektion hypertonischer Salzlösung) das normale Gleichgewicht sofort wieder hergestellt wird. Sie wird durch das autonome Nervensystem beeinflußt. Störungen der Regulation führen zu Polyurie, in leichteren Fällen nur zur Herabsetzung der Urinkonzentration, zuweilen auch zu Salzretentionen mit latenten oder manifesten Oedemen (Leschke, B. Zondek, Jungmann).

Interessant erscheint mir, daß Veil, Leschke und Jungmann kürzlich auf das Gegenstück zum Diabetes insipidus, nämlich auf pathologische primäre Oligurien aufmerksam gemacht haben, die durch cerebrale Vorgänge bedingt sein können. (Es handelte sich in einem Falle um eine arteriosklerotische Schrumpfniere, im anderen um Kranke mit Uebererregbarkeit des gesamten vegetativen Nervensystems.) Bei diesen Kranken äußerte sich die Verminderung der Wasserabscheidung in Form ödematöser Schwellungen oder nur in einer Neigung der Gewebe zur Quellung. Mit größter Wahrscheinlichkeit spielt beim Zustandekommen solcher Zustände, wie die Veilschen Fälle selbst zeigen, das vegetative Nervensystem eine Rolle. Nach Zondeks Dafürhalten besteht zwischen pathologischer Polyurie und Oligurie letzten Endes ein ähnliches Verhältnis, wie zwischen Fettsucht und Kachexie, indem die beiden Formen der Störung des Wasserwechsels einer verschiedenen Einstellung des gleichen cerebralen Wasserzentrums ihre Entstehung verdanken. Es gibt jedoch zweifellos eine große Anzahl von Fällen der Akromegalie, die mit endokriner Fettsucht hervortreten; die Kranken neigen zur Oligurie und lassen eine ungenügende Wasserausscheidung während des Volhard'schen Wasserversuches erkennen. Beim Volhard'schen Wasserversuch, wie er bei Nierenkranken Anwendung findet, wurde den Kranken im Verlaufe einer Stunde 1 oder 1½ Liter Wasser verabfolgt und nun während der

nächsten 4 Stunden die ½stündigen Portionen des Harns gemessen.

Erwähnt sei hier noch, daß sich mit akromegalen Erscheinungen nicht selten auch ein myxödematöser Symptomenkomplex verbindet. In diesen Fällen sind die Harnmengen der Kranken häufig verhältnismäßig gering. In mehreren Fällen sind auch kleine Mengen von Eiweiß im Urin gefunden worden; da beobachtete man Albuminurie.

Als Beispiel für die Wasserstoffwechselstörungen bei Akromegalie mögen die folgenden Fälle dienen:

Fall von Roussy, Gustave: 1. Typische Akromegalie mit Polyurie seit 1915; 6—7 Liter in 24 Stunden. Sichere Zeichen des Hypophysentumors, auch röntgenologisch. Behandlung des 43jährigen Mannes mit Hinterlappenextraktinjektionen hat nur sehr geringen und kurzdauernden Erfolg. Dagegen guter, langdauernder Erfolg der Lumbalpunktion. Sinken der Urinmenge unter 4 L.

2. 69jähriger Mann, seit dem 15. Jahre starker Esser und Trinker; arteriosklerotisch; mäßiger Diabetes insipidus. 3—5 Liter täglich. Keine Zeichen von Hypophysentumor. Behandlung mit Hypophysenextrakten hat wechselnden, aber nicht zu verkennenden Erfolg. Lumbalpunktion verweigert. Verfasser denkt im 2. Falle an eine Läsion des Tuber cinereum.

Fall von Weiss, R. F.: Bei einer 49jährigen, korpulenten, vor 2 Jahren mit zunehmenden Kopfschmerzen erkrankten Frau besteht eine Vergrößerung an Händen, Füßen, Nase, Kinn. Cor adiposum, ausgedehnte Erweiterung des Türkensattels. Einige Wochen nach einer erfolglosen Röntgenbestrahlung der Hypophyse kommt es zu den Erscheinungen des Diabetes insipidus (5—5 L. Harn p. d.), welche durch Hypophysentabletten nur wenig beeinflußt wurde. Als Ursache wird Druck des wachsenden Hypophysentumors auf das Zwischenhirn angenommen.

Fall von Pallase und Murard: Eine 47jährige Kranke, in komatösem Zustande ins Krankenhaus eingeliefert. Die von den Angehörigen erhobene Anamnese ergab: bis zum Vorjahre gesund, in diesem Jahre hatte sie eine fieberhafte Affektion, in deren Verlauf Albumen im Urin festgestellt wurde. Seit der Zeit Sehstörungen und Kopfschmerzen, sie geht aber trotzdem ihrer Beschäftigung nach. 2 Monate später heftige Krämpfe: die Kranke wird bettlägerig. Am nächsten und darauffolgenden Tage hat sie 28 Krampfanfälle, mit Anfang links unten, dann links oben, dann Gesicht links, endlich am übrigen Körper. Urin normal, leichte Pollakiurie. Einen Tag vor der Krankenhausaufnahme Wiederholung der Krämpfe, diesmal fangen sie aber auf der rechten Seite an. Status: Alle paar Minuten Krämpfe, in der Zwischenzeit Zähneknirschen und Zuckungen im rechten Arm; die ganze rechte Seite ist pare-

tisch. Die Kniereflexe fehlen beidseits. Am Herzen starke Geräusche, Puls 140, Spannung mittel. Urin enthält Albumin. Hände und Nase sehr groß. Lumbalpunktion normal. Hat fortwährend Krämpfe. Autopsie: Colon und Coecum sehr groß, weiße Niere. Im Gehirn findet sich ein Hypophysentumor von der Größe eines kleinen Pilzes, der außerhalb des Türkensattels seinen Ursprung hat, kirschgroß ist, weich, von weißer Färbung und wie das umgebende Gehirn aussieht.

Nach Ansicht der Verfasser ist der Zustand der Nieren und des Urins nicht genügend, um das Koma, in dem sich die Kranke befand, als Urämie zu erklären, sondern sie glauben, daß der Hypophysistumor eine Rolle bei der Intoxikation spiele; sie erinnern an die Arbeiten von Ascoli und Figari, die den Einfluß der Nephrolyse auf das Nervensystem näher erörtern; der Tumor spielte hierbei für das Nervensystem eine Art prädisponierende Rolle.

Fall von Gaussel: 69jähriger Kranker, wird aufgenommen wegen allgemeinen Oedems, besonders an den Armen, Dyspnoe und Oligurie. Diese Erscheinungen sollen allmählich eingetreten sein, sich aber infolge einer Erkältung verschlimmert haben. Im Urin Albumen. Diagnose: Schrumpfniere. Nach ein paar Tagen wird folgender Status erhoben: Fliehende Stirn. Unterkiefer im Längsdurchmesser vergrößert. Prognation. Die Unterlippe überragt die Oberlippe. Nasenlöcher sehr groß. Handgelenk bis Spitze des Zeigefingers 22 cm Länge. Breite der Hand nicht vergrößert. Finger haben ein gepolstertes, wulstförmiges Aussehen. Füße ebenfalls groß, aber nicht in demselben Maße wie die Hände. Körpergröße 1,81 m. Kyphose der Brustwirbel, keine Hemianopsie, keine Störungen der Sensibilität usw., keine Heredität. Wird gebessert entlassen, jedoch nach ½ Monat in einem Zustande von Urämie wiedergebracht, in dem er stirbt. Autopsie: Zahlreiche Adhärenzen der Dura in der Umgebung der Sella turcica. Nach ihrer Durchschneidung sieht man auf der oberen Seite, in der Gegend der Proc. Clinoidei ant. einen rötlichen Fleck von ungefähr Zweifrancestück-Größe, der die ganze Sella ausfüllt.

Fall von Weygandt: Eine Frau von 54 Jahren mit Akromegaliesymptomen gleichzeitig mit psychischen Störungen: Verstimmung, Erregung, Mißtrauen, Verwirrtheit, Inkohärenz, Vergeßlichkeit, schwankender Gang, Parästhesien, 57jährig erlitt sie einen apoplektiformen Anfall. 5 % Albumen traten auf. Wegen der exzessiven Kopfschmerzen wurde trepaniert. Die Sektion zeigte im vorderen Hypophysenteil einen scharf begrenzten Herd von Kirschkerngröße, der sich histologisch als ein benignes Adenom erwies, ferner eine allgemeine Arteriosklerose.

3. Gesamtstoffwechsel bei Akromegalie.

Die Gesamtstoffwechselveränderungen bei der Akromegalie sind nicht typisch. Den Gesamtumsatz fand man bei einigen Kranken gesteigert (Magnus-Levy) (g), in anderen Fällen unverändert (Salomon, Bernstein und W. Falz). Wir können diese Untersuchungen in folgender Tabelle vergleichen:

Autor	Geschl. u. Alter	Länge in cm	Gew. in kg.	O_2-Verbr. in ccm pro kg. u. Min.	CO_2-Prod in ccm pro kg. u. Min.	Bemerkungen
Magnus Levi	52jähr. Frau	147	52	5,19	4,25	Kein Diabetes
Salomon, Fall 1	49jähr. Mann	183	112	4,9	4,33	Seit ca 19 J erkrkt, starke Schweiße oft Heißhunger u. vermehrt. Durst. Potenz nicht gest. herkul. geb. Diab. Zuckeraussch. wenige gr.
Salomon, Fall 2	41jähr. Frau	160	79,6	4,30	3,04	Auch Mutter an Akromegalie u. Diabetis erkrankt. Seit 7 J. Veränderungen im Gesicht, seit 5 J. großer Durst. Diabetes gratis, zieml. fett.
Salomon, Fall 3	42jähr. Mann	158	79,6	3,96	3,04	Seit ca. 20 Jahren erkrankt. Kein Diabetis. Keine Störung der Potenz.
Salomon, Fall 4	36jähr. Frau	143	56,5	4 00	3,3	Seit 8 Jahren Amenorrhöe, kein Diabetes.
Bernstein und Falta	31jähr. Mann	175	89	3,55	2,73	Stark gebaut. Schilddrüse leicht vergr., aber keine deutl. Zeichen v. Hyperthyreose, alimentäre Glykosurie.
Bernstein und Falta	32jähr. Mann	168	75	3,87	3,16	Schilddrüse vergrößert, leichte Zeichen von Hyperthyreose, bei Belastung keine Glykosurie.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels scheinen uns die Frage, ob bei der Akromegalie eine dieser Krankheit als solcher zukommende Steigerung der Kalorienproduktion vorkommen kann, nicht mit völliger Sicherheit zu entscheiden. In dem Falle von Magnus-Lewy ist der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion zweifellos beträchtlich erhöht. Allein hier scheinen nach den Angaben des Autors nicht unbeträchtliche Erscheinungen von Hyperthyreose vorhanden gewesen zu sein. Im Falle I von Salomon ist der Gaswechsel in Anbetracht der Größe und des Körpergewichts des Individuums noch wesentlich mehr erhöht. Die geringe Glykosurie kann für die bedeutende Steigerung des Sauerstoffverbrauchs sicher nicht herangezogen werden. Ob die in diesem Falle bestehenden Schweiße und der zeitweilige Heißhunger auf eine Hyperthyreose zurückzu-

führen sind, ist nicht ohne weiteres sicher. Im Falle II ist der Sauerstoffverbrauch in Anbetracht der Größe der Patienten hoch. Allein hier besteht ein schwerer Diabetes; auch im Falle III liegen die Sauerstoffwerte etwas über der oberen Grenze der Norm. Im Falle IV scheint der Umsatz normal zu sein. Aus den beiden Fällen von Bernstein und W. Falta kann man auf eine Erhöhung des Gaswechsels nicht schließen. Im großen Ganzen besteht der Schluß, den Magnus-Lewy, Salomon und auch Bernstein und W. Falta gezogen haben, daß der Gaswechsel bei der nicht komplizierten Akromegalie nicht erhöht ist, zu Recht.

Einige Autoren berichten ferner über Neigung zu Stickstoffretention, die sie mit dem abnormen Wachstum der Gewebe in Zusammenhang bringen.

In bezug auf den Salzstoffwechsel wurde von mehreren Seiten (v. Moraczewski, Edsal und Miller, Parhon, Oberndorfer) eine Retention von P, Ca und Cl konstatiert. Auch Franchini fand eine Retention von N, CaO und MgO, zugleich aber eine Angabe von P und Cl. Rubinraut (L-N) konnte in einem Falle von Akromegalie eine positive Kalk- und P_2O_5-Bilanz, ein Gleichgewicht zwischen den zugeführten und ausgeschiedenen MgO- und NaCl-Mengen und eine erhebliche N-Retention und negative Sulfatbilanz nachweisen. Durch Hypophysenmedikation wurde die Kalk- und P_2O_5-Ausscheidung so stark gesteigert, daß die Bilanz zuletzt negativ war. Aehnliche Wirkung hatte die Zufuhr von Jodkalium, während eine Thyreoidtherapie eine neuerliche Retention von Kalk und Phosphor, sowie von Stickstoff bedingt. Falta und Nowaczinski (L-N) fanden in drei Fällen von Akromegalie den endogenen Harnsäurewert weit über der Norm, in einem Falle betrug er das Doppelte des Normalen, im anderen weit mehr als das Doppelte. Auf Zufuhr von exogenen Purinen trat eine entsprechend hohe Steigerung der Harnsäureausscheidung ein.

In manchen Fällen der Akromegalie findet sich Fettsucht, in den späteren Stadien entwickelt sich eine zunehmende Magerkeit bzw. Kachexie, welche zum Tode führt.

Kachexie und Fettsucht — die letztere, soweit sie nicht Mastfettsucht, sondern endokrine oder nervöse Fettsucht ist — stellen äußerlich zwei Extreme dar, die jedoch lokalistisch einheitlich aufzufassen sind, insofern als sie ihren Ausgang von den gleichen Partien des cerebralen Stoffwechselzentrums nehmen, nur daß das letztere in beiden Fällen eine konträr gerichtete Einstellung zeigt. Ob man hier mit dem Begriff Reizung oder Lähmung auskommt, ist fraglich. Bei dem fetten Typ ist der Gaswechsel nach den Angaben mehrerer Autoren gesteigert, oder an der oberen Grenze der Norm, bei dem Kachektischen hochgradig herabgesetzt. Es ist denkbar, daß ein

und derselbe, den Stoffwechselapparat der Hypophyse destruierende Prozeß vom Stoffwechselzentrum aus zunächst eine Anfachung der Verbrennungsprozesse auslöst, später jedoch eine Herabsetzung (auch Umkehrbarkeit der Hormonwirkung durch geeignete Elektrolytkombination).

In folgendem seien als Beispiel für die beiden Typen einige charakteristische Fälle angeführt.

Fälle von Zondek:

1. Fall. Kurt Sch., 14jährig, stammt aus gesunder Familie. Anamnestisch ist nichts Besonderes erwähnenswert, außer, daß der Patient von Jugend auf dick und fett war, sich jedoch meist matt und elend fühlte. Es besteht Neigung zu Schweißen. Nahrungszufuhr sowie Flüssigkeitsaufnahme sind normal. Patient ist sexuell unentwickelt, ist psychisch jedoch durchaus männlich veranlagt und hat Umgang mit gleichaltrigen Kameraden. Körpergröße 1,68 m, Gewicht 81,1 kg. Erhebliche Fettpolster über den ganzen Körper verteilt mit besonderer Bevorzugung der Gegend oberhalb des Genitale, die durch eine scharf ausgeprägte Querfalte abgegrenzt ist. Starker Fettansatz in der Gegend der Brüste, Haut sehr zart und durchsichtig. Genitale und Achselhöhlen ohne Behaarung. Penis und Testes stark hypoplastisch. Stimmlage ziemlich hoch. Das Herz ist nach links erheblich dilatiert, Valsava und Puls regelmäßig, 80—90 in der Minute, Blutdruck 70/120 mmHg. Schädelumfang verhältnismäßig sehr groß (56 cm). Sella turcica o.B. Augenhintergrund normal. Nervensystem o.B. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Das Blutbild zeigt normale Verhältnisse, bis auf eine leichte Vermehrung der Erythrocyten (6 Mill. im cmm). Blutzucker = 0,141 %. Gaswechsel gesteigert (331,23 ccm Sauerstoffverbrauch pro Minute). Nach dem Symptome der Fettsucht und der genitalen Hypoplasie mit einem eher gesteigerten Grundumsatz nimmt Verf. an, daß hier eine hypophysäre Erkrankung mit sekundärer Veränderung des Genitale vorliegt.

2. Fall. Fritz K., 28 Jahre alt, stammt aus gesunder Familie und war früher nie ernstlich krank. Im Dezember 1900 begann er über Magenbeschwerden, Uebelkeit mit gelegentlichem Erbrechen, besonders nach Genuß salziger Speisen, zu klagen. Während der Kranke früher lebhaft und beweglich war, trat mit dem Beginn der Krankheit ein auffälliger Mangel an Regsamkeit auf; damit ging ein Verlust der Libido sexualis einher. Die Haare fielen im Bereich der Sexualsphäre, am Stamm, in den Achselhöhlen und am Schnurrbart aus. Auch das Kopfhaar wurde schütter. Ferner trat eine zunehmende Adynamie auf, die von einer langsam, aber dauernd fortschreitenden Gewichtsabnahme begleitet war. Der Kranke, der vor seiner Erkrankung 130 Pfund wog, wiegt jetzt 80 Pfund. Zurzeit sind hochgradige Oedeme im Bereich des Gesichtes und

der Extremitäten vorhanden. Ihr Auftreten datiert seit etwa zwei Jahren nach dem Beginn der Erkrankung. Am Herzen fand sich nichts Wesentliches, außer hochgradiger Hypoplasie und Enge derAorta. Töne rein, Blutdruck sehr niedrig (50/80 mmHg.), Pulszahl normal, Harnbefund o.B. Spez. Gew. zwischen 1,006 und 1,008. Rest-N des Blutes = 33 mg in 100 ccm. Im Blute Hypochlorämie (NaCl-Gehalt = 0,48 %) und Hydrämie (17 % Trockensubstanz). Es besteht Achylia gastrica und Pankreatica. Sella turcica abgeflacht. Augenhintergrund o.B. (Sehstärfe r. 5/15, lks. normal). Gesichtsfeldprüfung ergibt konzentrische Einschränkung für Farben (grün bis Fixierpunkt, rot bis 10°, blau bis 20—40°). Keine Hemianopsie. Zuckerstoffwechsel o.B. Gaswechsel erniedrigt (150 ccm Sauerstoffbedarf pro Minute). Die Störung des Salzstoffwechsels offenbart sich darin, daß von bestimmten Mengen zugeführten Kochsalzes so gut wie nichts ausgeschieden wird. Das retinierte Salz, das sekundär eine Wasserzurückhaltung zur Folge hat, fließt in die Gewebe ab. Wasser- und Konzentrationsversuch liefern ein normales Ergebnis. Zugeführte Wassermengen werden anstandslos ausgeschieden. Die Osmoregulationsstörung der Gewebe in Verbindung mit einer inzwischen aufgetretenen, schnell fortschreitenden Kachexie ließen in diesem Falle auf eine Erkrankung der Hypophyse, genauer ausgedrückt der Verbindung Hypophyse-Zwischenhirn schließen.

Fall von Schaffer, H., und Denoyelle: Kindlicher Riesenwuchs mit später aufgetretenen akromegalen Zügen; Vergrößerung der Füße und Kyphoskoliose. Pubertät verspätet und unvollständig, im Alter von 40 Jahren Impotenz. Sekundäre Geschlechtscharaktere fehlten stets. Jetzt, im Alter von 65 Jahren, Hoden weich und bohnengroß, Penis klein, am Thorax, Unterleib, Gesäß und Oberschenkeln übermäßige Fettansammlung. Hypophysengrube abnorm groß. — Die Kombination von Riesenwuchs — Akromegalie und Dystrophia adiposo-genitalis ist selten. Verf. nimmt an, daß hier eine Hypophysengeschwulst auf die nervösen Zentren des Infundibulum einen Druck ausübt.

Fall von Gruber, Georg B.: Es handelt sich um einen 44-jährigen, unverheirateten, berufslosen Eckensteher mit langer, ungeschlachter, im ganzen aber hagerer Gestalt, mit großen Händen und Füßen, stark vorspringendes Kinn, einer mächtigen Adlernase, fahler Gesichtsfarbe und völliger Bartlosigkeit. Kleine Penis und welke, trockene, bleiche Haut, die des Fettpolsters ganz entbehrte. Die Hoden waren kleiner als gewöhnlich. An ihnen und auch an der Hypophyse waren anatomische Veränderungen mikroskopisch nachweisbar. Als Todesursache wurde hypophysäre Kachexie angenommen. Das Becken wird eingehend beschrieben und in allen einzelnen Maßen genau festgelegt.

4. Blutdruckregulation bei Akromegalie.

Das Gefäßsystem akromegaler Individuen zeigt in vielen Fällen schon frühzeitig Veränderungen. Häufig besteht Neigung zu Tachykardie, die namentlich in den durch Basedowsche Symptome komplizierten Fällen hervortritt. In späteren Stadien der Krankheit finden wir so gut wie immer mehr oder minder ausgesprochene Zeichen von Arteriosklerose. Ueber das bei leichterer Sklerose der Kranzarterien gewöhnliche Maß von Herzhypertrophie hinaus begegnet man nun bei vielen Akromegalen einem Grade von Herzvergrößerung, der wohl als Folge einer sich auch auf das Herz erstreckenden Tendenz zur Wachstumsteigerung angesehen werden muß. So sahen wir die Angaben Zondeks, einige Herzsilhouetten, deren Transversaldurchmesser 15 und 17 cm betrugen. In einem Falle von akromegalem Riesenwuchs belief sich der Transversaldurchmesser sogar auf 17,6 cm. Hier lag eine enorme Hypertrophie der linken Kammer vor. Dem entspricht in der Regel auch eine Blutdruckhypertonie, die zwar meist gering ist, unter Umständen jedoch bis zu exzessiven Werten gehen kann (bis zu 200 mmHg Maximaldruck und mehr).

In einzelnen Fällen finden wir auch Hypotonie, die Blutdrucksenkung bis zu 100 mmHg (Maximaldruck) und darunter. Es entspricht dann wohl dem, was Kraus das „Vagusherz" nennt, somit einer Form kardialer Funktionsanomalie, die der Störung der Balance innerhalb des Hormondrüsenapparates ihre Entstehung verdankt und bei endokrinen Krankheiten verschiedener Genese zu finden ist.

Wie das Herz können auch die meisten inneren Organe bei Akromegalen gegenüber der Norm vergrößert sein, besonders Nebennieren. Neuerdings wurde von Fischer und Schultze in zwei Fällen von Akromegalie Nebennierenvergrößerung gefunden. In dem einen waren die Nebennieren um mehr als das Fünffache größer als normal. Die histologische Untersuchung ergab, daß die Nebennieren in toto ganz gleichmäßig vergrößert waren. Eine Vergrößerung der Nebennieren findet sich auch als Folge vermehrter Hypophysenvorderlappenfunktion.

Die Beziehungen der Nebennieren zur Hypophyse bzw. zur Akromegalie zeigen Delille und Renon dadurch, daß nach wiederholter intraperitonealer Injektion von Hypophysenextrakt eine Hyperplasie der Nebenniere zustande kommt.

Wir wissen auch, daß die Hypophysenpräparate sich in vieler Beziehung umgekehrt wie das Adrenalin verhalten; so werden z. B. die Coronararterien, welche sich auf Adrenalin erweitern, durch Hypophysenextrakt kontrahiert; der periphere, im Nierenbecken gelegene Abschnitt der Nierenarterie wird durch Hypophysenextrakt erweitert, während das proximale Stück derselben sich kontrahiert.

Von dem Adrenalin, dem inneren Sekret des chromaffinen Gewebes, wurde bereits erwähnt, daß es für die Erregbarkeit der Myoneuraljunktion in den sympathisch innervierten Organen von größter Bedeutung ist. Da das chromaffine Gewebe in genetischer Beziehung zum sympathischen System gehört, so hat dieses einen eigenen Regulator seiner Erregbarkeit in sich (Bayliss und Starling), die Wirkung des Adrenalins nämlich auf das Gefäßsystem, dessen glatte Muskulatur eine besondere Empfindlichkeit gegenüber der Substanz zeigt (an der Aorta des Frosches lassen sich noch 0,00000125 mg durch ihre gefäßkontrahierende Wirkung nachweisen). Die durch Wirkung auf die glatte Muskulatur hervorgerufene Gefäßkontraktion und Zunahme des Gefäßtonus führt beim Säugetier und Menschen zur Blutdrucksteigerung. Dabei muß es als sehr zweckentsprechend angesehen werden, daß die Ansprechbarkeit der Gefäße des Splanchnicusgebietes größer ist, als die der Herz-, Hirn- und Lungengefäße. Speziell auf die Coronargefäße des Herzens wirkt es in den üblichen Dosen erweiternd. So erweist sich das Adrenalin als geeignetes Mittel, um in Fällen von kardialer Stauung die im Splanchnicusgebiet gesackten Blutmassen nach der Peripherie des Körpers zu treiben. Zum Teil ist die blutdrucksteigernde Wirkung allerdings als Folge direkter Wirkung auf die Herzmukulatur aufzufassen. Es kommt zu Steigerung der Frequenz und Verstärkung der Kammersystolen, was allerdings erst nachweisbar ist, wenn das Herz von den hemmenden Vagusfasern (nach Lähmung durch Atropin) befreit ist. Vor allem aber bezieht sich die Adrenalinwirkung am Herzen auf den nervösen Apparat, und hier wieder auf den sympathischen Anteil (Nervi accelerantes), der hier bekanntlich beschleunigende Einflüsse ausübt. Daher bekommen wir nach Adrenalininjektion meist eine je nach der Empfindlichkeit des Individuums verschieden starke Beschleunigung der Pulsfrequenz, die nur dann ausbleibt, wenn die Blutdrucksteigerung eine gewisse Höhe erreicht hat. Dann kommt es, vermutlich durch Steigerung des cerebralen Druckes, zu zentraler Vagusreizung, die ihrerseits zur Bradykardie führt.

Gelangt das hier in Betracht kommende Hormon des Adrenalins in Fortfall, so bewirkt dies ein Sinken der Blutdruckkurven. Wird es hingen in anderen Fällen zu reichlich gebildet, so verursacht es Blutdruckkurvensteigerung. A. Biedl erwähnt eine Beobachtung, die für die Frage des Körpers, welchen die Blutbeschaffenheit und der Zustand des Körpers auf die Adrenalinwirkung ausüben können, von Interesse sein dürfte: Bei einem 10 kg schweren Hunde, der während 6 Tage gehungert hat und nur Wasser, sowie täglich 0,5 g Phloridzin subcutan erhielt, konnte am 7. Tage folgendes Verhalten gegenüber Adrenalin (intravenös injiziert) beobachtet werden: Nach 0,0001 mg Adrenalin trat keine Veränderung im Blutdruck ein,

nach 0,001 mg eine leichte Drucksenkung; nach 0,01 mg sah man ein erhebliches Sinken des Blutdruckes, das von einem Wiederanstieg zur Norm und verlangsamter und vertiefter Atmung gefolgt war. Erst nach Injektion von 0,1 mg tritt eine übrigens nicht erhebliche und nur kurz anhaltende Drucksteigerung ein.

Fig. von A. Biedl.

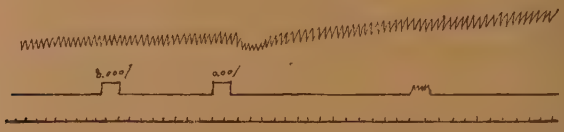

Fig. 1

Adrenalinwirkung bei einem mit Phloridzin behandelten hungernden Hunde.

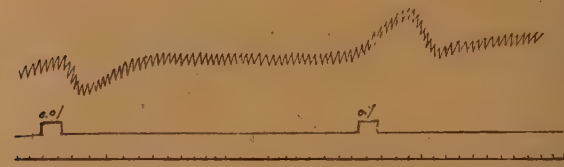

Fig. 2

Fortsetzung der Kurve von Fig. 1.

W. Falta zeigt einige Fälle, in denen nach Injektion von Adrenalin die Blutdruckkurven stark ansteigen, und welche Tachykardie und Arrhythmie aufweisen.

In manchen Fällen, besonders bei mit Basedow'schen Erscheinungen komplizierten Akromegalen finden sich die auf eine besondere Labilität des vasomotorischen Apparates hindeutenden mannigfachen vasomotorischen Störungen. Als Symptome können hier angeführt werden: Starkes, fast bestandiges Hitzegefühl, leichtes Erröt envon Kopf und Hals, Dermographismus, Neigung zu leichten Temperatursteigerungen usw., ebenso die Schweiße, die gelegentlich auch nur halbseitig auftreten und zuweilen so stark sind, daß die Kranken dauernd in Schweiß gebadet sind, namentlich dann, wenn sie irgend eine, wenn auch nur geringe Arbeit leisten.

Unter den vielen Symptomen der vasomotorischen Neurose sehen wir auch bei Kranken die sogenannten Raynaudschen Krankheitserscheinungen auftreten, die bisweilen zu einer trophischen Störung, zur Gangräne, führen. Die Gangräne scheint auch auf Gefäßkrampf zu beruhen.

Als Beispiel für die Blutdruckveränderungen und die vasomotorischen Störungen bei Akromegalie führen wir folgende Fälle an:

1. Fall von H. G. Turney: Bericht über eine 25jährige, bis vor 5 Jahren gesunde Patientin. Cessatio Mensium. Fettansatz am Rumpf, Fettschwund an den Hüften und unteren Extremitäten. Unveränderte Kohlehydrattoleranz. Neigung zu Hautblutungen an den unteren Extremitäten. Erhöhte Pulsfrequenz, Blutdruck 200. Subnormale Temperatur. Erweiterte Sella turcica, Kyphose, Spontanfraktur des Sternum. Keine charakteristischen Augensymptome. Subretionales Exsudat als wahrscheinliche Folge einer Blutung. Polycythämie, Psyche normal. Im Harn, dessen Menge nicht vermehrt ist, findet sich etwa der 100fache Gehalt des normalen Harns an pressorischer Substanz. Schilddrüsenbehandlung mußte wegen Herzklopfens aufgegeben werden, Hypophysenextrakte waren ohne Erfolg. Die Krankheit wird als Hypophysen-Keimdrüsen-Syndrom aufgefaßt.

2. Fall von Costa, S.: Es handelt sich um einen auffallend großen 21jährigen Mann mit besonders langen Extremitäten und akromegalen Veränderungen ihrer distalen Abschnitte. Die Haut ist kühl und leicht cyanotisch, stellenweise etwas infiltriert. Kein Bartwuchs. Spärliche Crines pubis, keine Crines axillaris. Hoden bohnengroß, Penis annähernd normal. Absolute Frigidität, keine Erektionen. Hohe infantile Stimme. Gynäkomastie, Pigmentation am Hals und im Bereich des Beckens. Schilddrüse palpatorisch nicht festzustellen. Konstante Polyurie. Harnmenge 2400 gr., Gefühl der Mattigkeit, häufig Kopfschmerzen. Keine Sehstörung. Pulsfrequenz 72. Blutdruck zwischen 100 und 110. Positive Wassermannsche Reaktion. Der 50jährige, gleichfalls sehr große Vater des Pat. leidet an chronischem Rheumatismus, ein Bruder an Epilepsie. Verf. bezieht die Gewebeinfiltration, die vasomotorischen Störungen an den Extremitäten, das Kältegefühl auf Hypothyreoidie, die Mattigkeit, Pigmentation und Hypotention auf Hypoepinephrie.

3. Fall von W. Wurda: 48 Jahre. Apotheker. 1898 trat er in die Behandlung des Verfassers ein. Das Leiden begann 1888 mit Dickenzunahme der Finger, welcher 1½ Jahre später Parästhesien und vasomotorische Störungen an denselben folgten. Außerdem wurde damals eine Volumzunahme an dem Supraorbitalrand, an Nase, Lippen, Zunge und an den Zehen bemerkt. Die Schilddrüse ist nicht vergrößert, eher klein, Thymusdämpfung besteht nicht, Händedruck beiderseits etwas schwach, geringer statischer Trenmor der Hände, leicht cervico-dorsale Kyphose, mechanische Muskelerregbarkeit etwas gesteigert, Reflex normal, Sensibilität überall erhalten. Druck auf den Ularis, und zwar rechts mehr als links, bewirkt Kribbeln, links Tibialis etwas empfindlich. Geruch beiderseits herabgesetzt, auch Geschmack weniger scharf als normal. Hände breit und plump, Finger stark verdickt, die Zehen haben

etwas Tatzenartiges. Seit einem Jahre stärkere Reizbarkeit, keine Abnahme der Potenz, mäßige Libido. Auf Grund des Ohrbefundes (chronischer Katarrh des Ohres und Nasenrachenraumes) konnte man an Lues denken, ferner spricht das Zurückbleiben des Patienten im Wachstum und eine zeitlich nicht sicher lokalisierbare Leberentzündung für eine hereditäre oder in früher Kindheit erworbene Lues. So läßt dieser Fall es immerhin als erklärlich erscheinen, daß die Behandlung mit Schilddrüsensubstanz ohne jeden Erfolg war. Bei dem Kinde des Patienten finden sich auffällig plumpe Finger und Hände.

4. Fall von Kopf, Hans: Unter Hinweis auf eine unter gleichem Titel veröffentlichte Beobachtung O. Pribrams schildert Verf. 3 Fälle mit mehr oder weniger typischen Raynaud'schen Symptomen, die durch Behandlung mit Hypophysenpräparaten geheilt bzw. gebessert wurden. Bei einem der Fälle, der röntgenologisch untersucht werden konnte, fand sich eine beträchtliche Verbreiterung und Vertiefung der Sella turcia und Abflachung der Processus clinoidei posteriores. In einem Falle bleiben nach Behandlung mit Hypophysenextrakten die Frostbeulenbeschwerden, die immer im Herbst schon bei mäßiger Temperatur eintraten, vollständig aus: Verf. stellt die Frage, ob nicht die Neigung zur Bildung von Pernionen in vasomotorischen Störungen begründet sei, deren Ursache in der Hypophyse zu suchen ist.

5. Schlafsucht oder Schlaflosigkeit bei Akromegalie.

Die Symptome von seiten des Nervensystems sind sehr mannigfaltig. Einige Patienten boten keinerlei Besonderheiten dar; in der großen Mehrzahl der Fälle finden sich erhebliche psychische Störungen nicht selten. Es ist bei Tumoren der Hypophyse von einer „Hypophysärstimmung" gesprochen worden. Wenn wir an dieser Stelle die fast regelmäßigen Kopfschmerzen der Akromegalen hervorheben, so geschieht es deshalb, weil sie nicht nur die Folge einer intrakraniellen Geschwulstbildung darstellen, sondern offenbar durch die vermehrte Spannung der die Sella nach oben abschließenden Duraplatte zustandekommen. Dementsprechend sieht man auch sonstige Symptome gesteigerten Hirndrucks, wie Schwindel und Erbrechen, bei Akromegalie nur selten. Die Kopfschmerzen der Akromegalen pflegen hauptsächlich im Hinterkopf, nicht selten aber auch in der Stirn oder Schläfengegend lokalisiert zu werden. Sehr kennzeichnend ist die Veränderung des Temperaments. Die Kranken werden eigentümlich gleichgültig, phlegmatisch, apathisch; gelegentlich steht die Unfähigkeit zur Konzentration bei geistiger Arbeit im Vordergrund und führt zu Mattigkeit und Schlafsucht.

In manchen Fällen trifft man auch auf Schlaflosigkeit. Die häufigste neurasthenische Schlafstörung ist der unruhige, er-

quickungslose Halbschlummer, ferner schwere Traumbildung, Verkürzung der Schlafdauer, Schlafunterbrechung, Alpdrücken. Es ist einerseits eine eigenartige Veränderung des Temperaments, andererseits recht charakteristische Schmerzsymptome, die mitunter wohl nur angedeutet, in einzelnen Fällen aber auch äußerst heftig sein und die Nachtruhe stören können, weswegen die Kranken in der Nacht aufstehen und im Zimmer umhergehen müssen.

Was die Schmerzen anlangt, so haben diese einen rheumatischen Charakter, betreffen die Knochen, die Gelenke, die Muskeln und gehen oft mit Akroparästhesien einher (Sternberg). Sie können ein Frühsymptom darstellen, doch scheinen sie uns nicht, wie französische Autoren annehmen, mit dem Knochenwachstum als solchem zusammenzuhängen. In vorgeschritteneren Stadien können die Schmerzen neuralgiformen Charakter annehmen, so daß man von einer Pseudotabes pituitaria gesprochen hat. Es handelt sich sicher um zentrale (thalamische) Schmerzen.

Als Beispiel für die Schlafsucht oder Schlaflosigkeit bei Akromegalis dienen die folgenden Fälle:

1. Fall von Asgenzi, O.: Bei einer 42jährigen Ehefrau, die mit 17 Jahren heiratete und innerhalb 11 Jahren zehnmal schwanger wurde, begann seit dem 26. Lebensjahr plötzliches Aufhören der Menses; etwa ein Jahr später bemerkte Patientin, daß das Volumen ihrer Nase und ihrer Lippen zugenommen hatte; das Atmen durch die Nase war sehr erschwert. Zugleich traten Augenstörungen ein; manchmal Diplopie, sodann progressive Abnahme der Sehschärfe; die Schilddrüse fing an anzuschwellen, die Libido sexualis verschwand vollständig. Sodann nahm das Volumen der Hände, Füße und des Kopfes beträchtlich zu und Patientin zeigte eine typische Facies akromegalica. Im letzten Lebensjahre Polyurie, Zucker im Harn. Psychisch war Apathie mit Schlafsucht, Merkfähigkeitsstörungen und Koprolalie zu beobachten. Alle Sehnenreflexe der obren und unteren Glider waren aufgehoben, der Tumor hatte die beiden Nervi olfactorii stark komprimiert und entsprechende Störungen des Geruchssinnes hervorgerufen; der linke Fractus opticus war fast vollständig zerstört.

2. Fall von W. Falta: Patientin Str. A., 31 Jahre alt, 1896. Im 18. Jahre Bleichsucht. Mit 15 Jahren erste Menstruation; von da an regelmäßig bis zu ihrer Verheiratung mit 21 Jahren. Gravidität und Geburt normal, Kind gesund. Seither nie mehr Menstruation, auch besteht seither zunehmende Kraftlosigkeit. Zwei Jahre nach der Entbindung begannen Hände und Finger dicker und plumper zu werden. Auch ihr sonstiger Körper wurde immer dicker und plumper, der Hals schwoll an, die Brüste wurden aber immer kleiner. Die Gesichtszüge veränderten sich immer mehr und mehr; trotz der Körper-

zunahme wurde sie immer hinfälliger. Schon frühzeitig traten brennende Schmerzen in den Fingern, besonders bei Nacht, auf, die in der Bettwärme ärger wurden. Später gesellten sich dazu Tag- und Nachtschweiß, sodaß sie in der Nacht oft mehrmals Leib- und Bettwäsche wechseln mußte. Die Augen traten deutlicher hervor. Auch Kopfschmerzen, Schwindel traten hie und da auf. Sie ist sehr nervös, hat oft Herzklopfen und Atembeschwerden. Leichter Tumor. Das Erinnerungsvermögen hat gelitten, die Stimmung ist gedrückt und leicht erregbar. Sie geht jetzt vornübergebeugt. Später, im Januar 1909, Anfälle von Stirnkopfschmerz mit Schlafsucht. Alimentäre Glykosurie (100 g D); Spur. Röntgenologischer Befund: Schädelkapsel verdickt. Sella turcica unregelmäßig erweitert. Processus clinoidei hyperostotisch. Die Verdickung der Extremitätenenden bezieht sich ausschließlich auf die Weichteile. Die Knochen sind atrophisch.

3. Fall von W. Falta: S. A., 56 Jahre alt; der Vater der Patientin soll sehr kräftig gewesen sein und in späteren Jahren Aehnlichkeit mit der Patientin gehabt haben. Vom 40. Jahre an soll sein Gesicht breiter geworden sein. Er starb im 70. Jahre an Lungenentzündung. Keine Blutdrüsenerkrankungen in der Familie. Patientin hat fünf Kinder; die erste Geburt war im 28., die fünfte im 40. Jahre. Die Geburten waren alle normal, die Kinder normal entwickelt. Die erste Periode mit 22 Jahren, die Periode war immer ziemlich stark, 2—3 Tage andauernd, alle vier Wochen regelmäßig, Menopause im 46. Jahre. Seit zwei Jahren an Intensität zunehmende Kopfschmerzen, besonders im Schädeldach auf der rechten Seite. Die Schmerzen bestehen jetzt Tag und Nacht und sind meist so intensiv, daß die Patientin nicht schlafen kann. In den letzten 4—5 Monaten lag sie fast immer wegen der Kopfschmerzen zu Bett und auch deshalb, weil beim Aufstehen leicht Schwindelanfälle auftreten. Die Patientin gibt mit Bestimmtheit an, daß die Vergrößerung der Hände und Füße sich schon zwischen dem 20. und 30. Lebensjahre allmählich entwickelte. Zur Zeit der Geburt des ersten Kindes, im 28. Lebensjahr, seien die Hände und Füße sogar viel größer und dicker gewesen als jetzt und hätten dann schließlich an Umfang wieder abgenommen. Die Patientin sieht um gut 15—20 Jahre älter aus als sie ist. Körpergröße 145,5 cm, Spannweite 150,0 cm. Fettpolster gut entwickelt, Haut blaß, glatt, trocken, Muskulatur schwach, Knochenbau mittelstark, deutliche Kyphose, die Extremitäten sind außerordentlich plump, Kopf groß, Nase groß, Unterlippe dickwulstig und prominent. Achselhaare und Schamhaare gut entwickelt. Leichte Arteriosklerose, alimentäre Glykosurie (100 gr D): 0,8 gr. Röntgenuntersuchung des Schädels: Erweiterung der Sella turcicae auf Zweikronenstückgröße. Vertiefung des

Sellabodens, Processus clinoidei zugeschärft. Sellaeingang erweitert.

Fall von Büchler, Paul: 56jährige O. mit typischer Akromegalie und Hypophysentumor zeigt daneben Polyurie, Pruritus, Parkinsonismus, Wechsel von Schlaflosigkeit und Schlafsucht, Apathie, Bronchialasthma, Obstipation. Die letztgenannten Symptome werden als vagotonisch aufgefaßt. Die Retropulsion und die Muskelrigidität (Parkinsonähnliche Erscheinungen) sind Ausdruck einer Mitbeteligung des Zwischenhirns. Verf. will durch seine Beobachtungen zeigen, daß die verschiedensten vegetativen Störungen sowohl durch das Diencepalon allein, als auch durch die Hypophyse allein, ferner aber durch eine Störung des anatomischen oder funktionellen Zusammenhanges zwischen beiden Organen veranlaßt werden können; schließlich wird auch die Möglichkeit pluriglandulärer Schädigungen erwähnt.

6. Charakter- und Affektstörungen bei Akromegalie.

Sehr häufig finden sich bei der Akromegalie Charakter- und Affektstörungen in der Frühzeit oder in späteren Stadien. Frauen verlieren in manchen Fällen frühzeitig, in anderen aber erst nach Jahren ihre Menstruation, später auch häufig jegliche Libido sexualis. Die Konzeptionsfähigkeit ist so gut wie aufgehoben. Fälle, in denen akromegale Frauen geboren hätten, sind in der Literatur kaum mitgeteilt. Auch beim Manne pflegen Libido und Potenz früher oder später zu erlöschen. Die Beeinträchtigung der äußeren Geschlechtsfunktion ist nun bei der Mehrzahl akromegaler Individuen nicht von einer entsprechenden Rückbildung der sekundären Geschlechtscharaktere begleitet. Das äußere Genitale kann bei beiden Geschlechtern seine normale Größe behalten, die spezifischen Geschlechtscharaktere können sogar stärker als sonst hervortreten. Bei Frauen können unter Umständen, was Behaarung, Stimme und psychische Eigenarten anbelangt, sogar virile Züge auftreten.

Es kann nicht zweifelhaft sein, daß zwischen der Hypophyse und den Keimdrüsen enge Beziehungen bestehen. Doch ist die pathogenetische Rolle der letzteren bei der Akromegalie noch nicht in definitivem Sinne entschieden. Tandler und Gross beschrieben genauer die Veränderungen in den Keimdrüsen bei der Akromegalie: Pathologische Veränderungen des Epithels der Samenkanälchen und der Leydigschen Zwischenzellen beim Manne, vollständiges Sistieren der Primordialeierbildung und totale Rückbildung der Primordialfollikel beim Weibe. In Creutzfeldts Statistik zeigen von 118 Fällen von Akromegalie 36,4 % Atrophie der inneren Genitalien. Nicht selten beobachtet man eine Verwischung der sekundären Sexualcharaktere und sogar ein teilweises

Umschlagen in den heterosexuellen Typus. Allerdings gibt es auch Akromegaliefälle ohne Spur einer Keimdrüsenatrophie. Den Veränderungen der Keimdrüsen wurde früher von manchen Autoren (Freund, Verstraeten, Campbell, Breton und Michaud) eine ursächliche Bedeutung bei dem Zustandekommen der Akromegalie zugeschrieben. Diese Annahme war naheliegend, denn der Einfluß der Keimdrüsen auf das Körperwachstum war längst bekannt. Seither ist eine Reihe von physiologischen, pathologischen und experimentellen Tatsachen bekannt geworden, die den Einfluß der Keimdrüsen auf die Hzpophyse erwiesen. Es sei nur einerseits an die Hypertrophie der Hypophyse mit Hyperplasie der Eosinophilä nach der Kastration und andererseits an die Graviditätshypertrophie mit der Zunahme der Hauptzellen erinnert.

Neuerdings nimmt Falta an, daß von der Hypophyse aus die beiden biologischen Einheiten der Keimdrüsen in verschiedenem Sinne beeinflußt werden, und zwar so, daß die gesteigerte Tätigkeit der Hypophyse die Tätigkeit der interstitiellen Drüsen anrege (wahrscheinlich auch der Nebennierenrinde), die der Generationsdrüse zunächst auch steigere, um sie jedoch alsbald stark zu hemmen; diese Drüse stellt aber meist bald ihre Tätigkeit ein.

Die Hypertrophie des Hypophysenvorderlappens hat häufig Erlöschen der Geschlechtsfunktionen zur Folge, — aber nach Leschke vermutlich vorwiegend durch Druckwirkung auf trophische Zentreen an der Basis des Zwischenhirns. Denn die bloße Hyperfunktion zeigt häufig keine sekundären Sexualstörungen. Auch der Hinterlappen bewirkt die Dystrophia adiposogenitalis wohl vor allem durch mechanische Wirkung auf die Zwischenhirnbasis. Erektionszentrum im Hypothalamus. — Bemerkenswert bleibt es immerhin, daß auch direkte hormonale Abhängigkeiten beider Blutdrüsen nicht in Abrede zu stellen sind.

Als Beispiele für die Charkater- und Affektstörungen bei Akromegalie teilen wir folgende Fälle mit:

1. Fälle von Leschke: 1. O. T., 39jähriger Kaufmann, erkrankte mit *22* Jahren an Schanker und Bubo. Seit 5 Jahren Zunahme der Kopfgröße von Hut-Nr. 53 auf 58, der Hände und der Füße, der letzteren von Schuhnummer 42 auf 44½. Befund: Akromegaie. Temperatur: schwankend zwischen 36 und 38°. Sella turcica normal. Wa.-R. im Blut und Liquor ++. Ueberschüssige Wasserausscheidung: Nach Trinken von 1½ Litern Ausscheidung von 2055 ccm in vier Stunden, davon 1600 ccm in 2 Stunden. Konzentration eingeengt, maximales spez. Gewicht 1022. Grundumsatz erhöht: + 33 Kal. Blutzucker erhöht, 106 mg %. Blutdruck 65 : 125 (syphil. Mesaortitis mit leichter Aortenklappeninsuffizienz). Adrenalinempfindlichkeit herabgesetzt. Psychisch sehr ruhig, phlegmatisch, indolent.

2. Fall II. Eine 34jährige Verkäuferin bemerkte in den letzten zwei Jahren folgende Veränderungen: Größerwerden der Hände und Füße, sodaß sie von der Schuhnummer 39 bis auf 42 steigen mußte, Gewichtszunahme von 50 Pfund im letzten Jahre mit starker Fettablagerung an Rumpf und Beckengürtel, erhebliches Schwächerwerden der Periode, Ausfallen der Zähne, Lichtungen der Achsel- und Schamhaare, seelische Depression, ständige innerliche Gereiztheit bis zu Wutanfällen, die sie nur mühsam beherrscht, beiderseitige laterale Gesichtsfeldeinschränkung. Der Untersuchungsbefund ergibt einen Hypophysentumor mit weitgehender Zerstörung des Chiasma.

3. Fälle von W. Falta: I. U. V., 32 Jahre, Tischler, Hereditär keine Belastung. Seit 7 Jahren verheiratet, nach einjähriger Ehe wurde ein Knabe geboren, der bald wieder starb. Beginn der Erkrankung vor 7 Jahren mit Gefühl von Pelzigsein in beiden Händen. Nach einigen Monaten starke Schmerzen in Händen und Vorderarmen, darauf bemerkte der Patient allmähliches Größerwerden der Hände. Kurze Zeit nachher wurde auch das Kinn größer, das Kauen ging nur noch mit den seitlichen Zahnreihen, da der Unterkiefer nach vorne rückte. Die Schmerzen und Parästhesien waren im Winter immer stärker als im Sommer. Vor 5½ Jahren allmähliche Abnahme der Libido und später auch der Erektibilität des Gliedes. Seit 5 Jahren völlig impotent. Die akromegalen Veränderungen nahmen allmählich an Intensität zu. Status: 168 cm hoch, Vergröberung der Gesichtszüge, Wulstung der Lippen, Zirkumferenz des Schädels 58 cm. Starkes Hervortreten der Orbitalränder und der Tubera frontalia. Umfang des Schädels von der Spitze des Kinns zur Kuppe des Scheitelbeins 74 cm, Nase plump, groß, Unterkiefer stark vorspringend, die untere Zahnreihe steht 1,6 cm vor der oberen. Zunge stark verdickt und verbreitert. Hals breit, gedrungen, 43½ cm Umfang. Thyreoidea vergrößert. Die Haut ziemlich dick. Kopfhaar reichlich, die Behaarung an den Genitalien ziemlich stark. Deutliche Kyphose. Röntgenologisch hauptsächlich Weichteilhypertrophie, enorme Vergrößerung des ganzen Schädels, insbesondere der Gesichtsknochen. Sella turcica bis auf Guldengröße erweitert.

4. Fall II. T. E., 33 Jahre. Erste Periode mit 12 Jahren, zunächst immer regelmäßig vierwöchentlich von achttägiger Dauer, profus. Mit 19 Jahren Lues. 12 Injektionen, nach 6 Wochen Papeln am Genitale, 19 Einreibungen. Ende 1895 Abortus. 1898 anscheinend eitriges parametrisches Exsudat. 1907 zweiter Abortus. Die jetzige Erkrankung begann 1902 und erreichte innerhalb eines Jahres fast dieselbe Intensität, in der sie jetzt besteht. Zuerst Parästhesien in den oberen Extremitäten und Schultern, dann Dickerwerden der Finger.

½ Jahr später Vergrößerung der Füße, der Lippen und der Nase. Der Halsumfang nimmt um 4 cm zu, auch das Abdomen wird dicker; an Brust und Waden tritt Behaarung auf. Die Brüste werden nicht wesentlich dicker, auch tritt Milchabsonderung auf. Periode äußerst unregelmäßig, bleibt einmal 17 Monate aus, Libido anfangs vermehrt, später herabgesetzt. Stimme gleich anfangs tiefer. In letzter Zeit häufiger Schweißausbruch, manchmal Heißhunger und starker Durst. Oft Stirnkopfschmerz. Typisches akromegales Aussehen. Hände und Füße enorm groß, Haut sehr feucht, starke Behaarung an beiden Armen, zwischen den Brütsen, am Genitale; die Haare des Mons Veneris reichen bis zum Nabel. Behaarung also ganz viril. Nase, Lippen stark verdickt, Unterkiefer mäßig stark vorspringend. Zunge stark vergrößert. Thyreoidea vergrößert. Aus den Brüsten bei leichtem Druck Colostrum ausdrückbar. Augenhintergrund und Gesichtsfeld normal. Lordose der Lendenwirbelsäule. Röntgenbild: Sattelgrube stark erweitert, kronenstückgroß. Die Proc. clin. post. konsumiert.

Die obenerwähnten Fälle und außerdem noch mehrere andere möchte ich in folgender Tabelle zusammenstellen:

Autor	Kranke: Geschlecht	Kranke: Alter (Jahre)	Kohlehyd Stoffw.: Blutzucker	Kohlehyd Stoffw.: Glykosurie	Wasserstoffwechs.: Polyurie	Wasserstoffwechs.: Oligurie	Wasserstoffwechs.: Oedeme	Wasserstoffwechs.: Albuminurie	Ges.-Stoffw: Fettsucht	Ges.-Stoffw: Magerkeit bzw. Kachexie	Blutdruckregulation u. Schweißsekretion	Schlafsucht	Schlaflosigkeit	Charakter und Affektstörungen
W. Faltla, Fall 1	Weib	37		+							Hitzegefühl Tachykard.	+		
„ Fall 2	Weib	31		+						— +	Schweiss Pulsz. gest.	+		
„ Fall 3	Mann	32	—								Tachykard.			+
„ Fall 4	Mann	31		+							Schweiss			
„ Fall 5	O	33									Herzklopf.			+
„ Fall 6	Weib	33		+	+	—	—	—						
„ Fall 7	O	38		+										
„ Fall 8	Weib	56		+										+
Fränkel Stadelu. Benda	Weib	53		+							Schweiss Herz erw.			
Schlesinger	O			+										
Stevens	Weib	20			—	—	+					+		
Rudisch	O	25		+							Schweiss			
H. Claude	Weib	20									Vasomotorische Erscheinungen			+

| | | |

| | | |

| | | |

Literaturverzeichnis:

1. **W. Falta:** Die Erkrankungen der Blutdrüsen, 2. Aufl. 1928.
2. **H. Zondek:** Die Krankheiten der endokrinen Drüsen, 2. Auflage 1926.
3. **A. Biedl:** Innere Sekretion, 3. Auflage 1916.
4. **J. Bauer:** Innere Sekretion, 1. Auflage 1927.
5. **Kraus-Brugsch:** Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. 1. Band: Erkrankungen des Stoffwechsels, Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion. 1919.
6. **Bergmann-Staehelin:** Handbuch der inneren Medizin, II. Teil, 2. Aufl. 1927.
7. **B. Fischer:** Hypophysis, Akromegalie und Fettsucht. 1. Aufl. 1910.
8. **Fränkel, Stadelmann und Benda:** Berliner Verein für innere Medizin, Sitzung vom 1. April 1901.
9. **Schlesinger:** Gesellschaft für innere Medizin in Wien, 6. II. 02.
10. **Parbon und M. Goldstein:** Beiträge zum Studium der Akromegalie. Spitalul 1903, Nr. 6 (Rumänisch).
11. **Stevens:** Case of acromegaly. Brit. Med. Journ. 1903, April 4.
12. **Rudisch:** A case of acromegaly; diabetes melitus with excessive Polyuria; hyperhidrosis. Ut Sinai hospital reports 1901, vol. II.
13. **H. Claude:** Acromegalie sans gigantisme. L'encéphale 1907, Nr. 3.
14. **R. S. Hooker:** Report of a case of acromegaly with attacks epilepsy. Med. and surg. rep. of the Episc. Hosp. Philadelphia, vol. II.
15. **W. W. Perwuschin und A. W. Faworski:** Zur Kasuistik der Akromegalie. Wissenschaftl. Vereinigung der Nervenklinik der k. Univ. Kasan. Sitzng vom 7. November 1898.
16. **F. Chvostek:** Zur Symptomatologie der Akromegalie. Ein Fall von Akromegalie mit alimentärer Glykosurie, Gelenkschwellungen und paroxysaler Hämoglobinurie. Wiener klin. Wochenschr. 1899.
17. **A. Boettiger:** Ein Fall von Akromegalie, complicirt durch Erscheinungen der Raynaud'schen Krankheit. Münchener med. Wochenschr. 1899, Nr. 51.
18. **Ch. Achard et M. Loeper:** Gigantismus, acromegalie et diabète. Nouv. Icon. de la Salp. 1900, XIII, S. 398.
19. **Ferrand:** Ein neuer Fall von Akromegalie mit Autopsie. Neurologisches Zentralblatt 1901.
20. **N. Wersiloff:** Ein Fall von Akromegalie. Neurol. Zentralblatt 1902.

21. **A. Fraenkel und E. Stadelmann:** Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre von der Akromegalie. Vortrag, gehalten im Verein für innere Medizin am 1. und 29. April 1901.
22. **F. S. Meyer:** Akromegalie. Psychiatr. en neurol. Bladen 1900.
23. **H. Köster:** Ett fall af akromegali. Hygiea 1900, LXII.
24. **W. Warda:** Ueber Akromegalie. Deutsche Zeitschr. für Nervenheilkunde. 1901
25. **M. A. Trachtenberg:** Ein Fall von Akromegalie. Ztschr. f. Klin. Med. XLII.
26. **Eulenburg:** Demonstration eines Falles von Akromegalie mit bitemporaler Hemianopsie. Neurol. Zentralbl. 1902.
27. **Arnold Josefson:** Studier öfver akromegali och hypophysistumörer. Arsbezättelse från Sabbatsbergs sjinkkus i Stockholm för 1901 och 1902. Stockholm 1903.
28. **Granker:** Acromegaly with epilepsy. Chicago medical Recorder, 1903, December.
29. **E. Stadelmann:** Beiträge zur Lehre von der Akromegalie. Zeitschr. f. klin. Med. LV. 1904.
30. **Hans Curschmann:** Ueber regressive Knochenveränderung bei Akromegalie. Fortschr. auf dem Gebiete der Röntgenstr. IX.
31. **Symon Greene:** Akromegalie mit Symptomen von Myxödem. New York Med. Journ. 1905, Nr. 1403.
32. **Hirschl:** demonstriert einen Fall von Akromegalie mit Glykosurie. Wiener klin. Wochenschr. 1906.
33. **Gaussel:** Un cas d'acromégalie avec tumor de l'hypophyse et de la selle turcique. Nouv. Iconogr. de la Salpétrière, 1906.
34. **Pal:** Acromégalie partielle avec infantilisme. Nouv. Iconogr. de la Salpétrière, 1906.
35. **Grenet und L. Tarion:** Akromegalie und Diabetes. Société de Neurol. de Paris, Sitzung vom 10. Jan. 1907.
36. **Auerbach:** Ueber eine Kombination von Akromegalie und Myxödem. Wiener klin. Rundschau 1907.
37. **H. Schlesinger:** Sektion für innere Medizin. Mitt. d. Gesellschaft f. innere Med. und Kinderheilkunde in Wien. 6. Jahrgang 1907.
38. **R. Link:** Ueber Hypophysisdiabetes. Wanderversammlung der Südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte in Baden-Baden am 22. und 23. Mai 1909.
39. **Thibierge:** Infantiler Riesenwuchs mit Anzeichen von Akromegalie. Soc. de Neurol. de Paris. Sitzung vom 5. Febr. 1909.
40. **W. Mollow:** Ein Fall von Akromegalie und Pellagra. Fortschr. auf dem Geb. der Röntgenstrhalen, MIII, 1909.
41. **L. Babonneix et G. Paisseau:** Contrib. à l'éd. de l'acromégalie infantile. Gaz. des Hôpit. 1910, Nr. 58.

42. **Lipschitz:** Ein Fall von Idiotie mit Glykosurie und akromegalischen Erscheinungen. Inaug.-Dissert. Berlin 1909.
43. **O. Ascenzi:** Ipofisiectomia in una acromegalica. Riv. di Pat. nerv. e ment. XV, 1910, Fasc. 12.
44. **A. Bittorf:** Zur Kasuistik der Störungen der inneren Sekretion (Akromegalie, Dystrophia adiposo-genitalis und thyreogene adipositale acuta Symmetrica partialis). Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 23.
45. **R. Marek:** Ueber einen Fall von Schwangerschaftsakromegalie. Centr. f. Gynäkol. 1911, Nr. 47.
46. **H. H. Hoppe:** Leontiasis ossea. Acromelagy and sexual infantilism. Journ. of nerv. and ment. dis. 1912, Nr. 2.
47. **G. Wolfsohn und E. Marcuse:** Neurofibromatosis und Akromegalie. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 23.
48. **A. Salerni:** Di un tumore ipofisario in alienata acromegalica. Considerazioni anatomo-patologiche e cliniche. Riforma medica. XXVIII, 1912, Nr. 15.
49. **Poindecker:** Ein Beitrag zur Kasuistik der Hypophysenveränderungen bei Akromegalie. Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 19.
50. **Ludw. Kalladey:** Gravidität nach Akromegalie. Orvosi Hetilap. 1913, Nr. 30.
51. **H. Schlesinger:** Frühakromegalie von dauernd stationärem Charakter. Ein nicht beschriebener Krankheitstypus. Wiener med. Woch. 1913, Nr. 39.
52. **O. Steiger:** Fünf Fälle von Akromegalie in ihrer Beziehung zur Hypophyse und zu anderen endokrinen Drüsen. Zeitschr. f. klin. Med. LXXXIV, 1917, H. 3 u. 4.
53. **Cluzet et L. Lévy:** Etude clinique, radiologique et biologique d'un cas d'acromégalie Nouv. Icon. de la Salpétrière, 1914/15, Nr. 3/4.
54. **Oskar Ausch:** Akromegalie mit intensivem Diabetes und Wechsel der Haarfarbe. Med. Klin. 1918, Nr. 6.
55. **Max Mann:** Ein Fall von Neurofibromatose mit Akromegalie. Beitr. z. Anat., Phys., Path. und Ther. des Ohres, der Nase und des Halses. X, 1918, H. 5/6.
56. **K. Paschkis:** Ein Fall von Osteoarthropathie hypertrophiante mit multiplen Tendovaginitiden und akromegalen Symptomen. Wiener med. Wochenschr. 1919, Nr. 43/44.
57. **Schultze, F., und Fernhard Fischer:** Zur Lehre von der Akromegalie u. Osteoarthropathie hypertrophiante. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirur. 24, 1912.
58. **Winkler, C.:** Hypophysis, dystrophia genito-adiposa en akromegalie. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 2, 1912.
59. **Weygandt:** Ueber Hypophysisstörungen. Vortrag, geh. auf der Versamml. südwestdeutscher Neurologen und Irrenärzte. Baden-Baden 1912.
60. **Meyer, Adolf:** New formation of nerve cells in an isolated

part of nervous portion of the hypophysis-tumor in a case of acromegaly with diabetes, with discussion of the hypophysis-tumors found so far. Americ. Journ. of insan. Bd. 69, Nr. 4, 1913.

61. **Peritz, Georg:** Hypophysenerkrankungen. Monatsschr. f. Psych. und Neurol. Bd. 33, H. 5, 1913.
62. **H. G. Turney:** Discussion on Disease of the pituitary body. Proceed. of the roy. soc. of med. Bd. 6, Nr. 7. Sect. of neurol. and ophthalmol., S. LXIX-XCIV, 1913.
63. **Grinker, Julius:** Tumor of the hypophysis in a case of acromegaly. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 61, Nr. 4, 1913.
64. **Hart, Paul T.:** Acromegaly. Indianapolis med. Journal, Bd. 16, Nr. 7, 1913.
65. **Fink, M.:** Ein Fall von Akromegalie mit Diabetes mellitus. Dissertation, Berlin 1913 (Polik. Univ. Inst. Berlin).
66. **Costa, S.:** Syndrome d'insuffisance pluriglandulaire, gigantisme eunuchoide, hypothyroidie, troubles acromegaliques frustes. Herédosyphilis probable. Paris med. J. 1912/13, Nr. 43.
67. **Burton, C. F.:** Notes on a cases of acromegaly in a young soldier. Journ. of the roy. army med. corps. Bd. 37, Nr. 1, 1921.
68. **Schuster, Gyula::** Beitrag zur Pathologie der Hypophyse. Orvosi Hetilap. J. 65, Nr. 35, 1921.
69. **Bassol, Peter:** Endocrine growth disturbance: acromegaly, gigantism, dwarfism, Med. Clin. of North America, Bd. 5, Nr. 1, 1921.
70. **Salzman, Fred., und Joh. Olin:** Zur Kenntnis der Akromegalie. Acta med. Scandinav. Bd. 56, H. 4, 1922.
71. **Barát, Irén:** Akromegalie und Diabetes insipidus. Orvosi hetilat. Jg. 66, H. 8, 1922 (Ungarisch).
72. **Fruhinsholz, A.:** Syndromes hypophysaires et gestation. Acromégalie gravidique. Rev. med. de l'est, Bd. 50, Nr. 9, 1922.
73. **Etienne, G. L. Drouet et B. Jovanovitch-Brintcheva:** Glycosurie dans l'arcomégalie. Rev. méd. de l'est. Bd. 50, Nr. 9, 1922.
74. **Roussy, Gustave:** Syndromes polyuriques traîtes par l'opothérapie hypophysaire. Rev. neurol. Jg. 19, Nr. 6, 1922.
75. **Büchler, Paul:** Hypophyse und Zwischenhirn. Zeitschr. f. d. gesamte Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 80, H. 3/4. 1922.
76. **Weiss, R. F.:** Diabetes insipidus bei Akromegalie. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, Nr. 18, 1923.
77. **Marinesco, G.:** Etude anatomo-clinique d'un cas de diabète acromégalique avec Lésion du „Tuber cinereum". Bull. de l'Acad. de Med., Bd. 93, Nr. 6, 1925.

78. **Kopf, Hans:** Hypophyse und RRaynaud'sche Krankheit. Münchn. med. Wochenschr. Jg. 72, Nr. 23, 1925.
79. **D'Orsay Hecht:** Care of hypophyseal disease with manifestations of acromegaly and sexual infantilism. Chicago Neurol. Society, 27 Jan. 1910. Journ. of nerv. and mental disease, Juni, 386, 1910.
80. **Schaeffer, H., et Denoyele:** Gigantisme acromégalique avec syndrome adiposo-genital. Rev, Neurol., Bd. 2, Nr. 4, 1923.
81. **Gruber, Georg B.:** Ueber das Becken eines hochgewachsenen, eunuchoiden Akromegalen. Wiener klin. Wochenschrift. Jg. 38, Nr. 4, 1925.
82. **Sacquet et Rousseau-Decelle:** Pelade chez un acromégalique. Soc. franç. de syphiligraphie. April 1911. La Médecine pratique 19, Nr. 5, 12, 1911.
83. **Amsler, C.:** Zur Lehre der Splanchnomegalie bei Akromegalie. Berliner klin. Wochenschr .49, 1600, 1912.
84. **Heinicke:** Zur Kasuistik der Akromegalie. Archiv (Psych. 5) 688, 1913.
85. **Ellis, Arthur W. M., and Hubert M. Turbull:** Hyperglycaema and Glycosuria in Acromegaly with Pathol. report (mit pathol.-anatom. Bericht). (Med. Unit. Hosp., London) Lancet, Bd. 206, Nr. 24, 1924.
86. **Leschke, Eckardt:** D. vegetal. Nervensystem, Handbuch der inneren Sekretion, Bd. III. 1927.

Zum Schlusse möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Leschke für seine freundliche Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 11. Juli 1886 wurde ich, Van-Quai Ho, als Sohn des Professors Tin-Sen Ho in Tsiensien, Provinz Kiangsi, China, geboren. Nachdem ich im Jahre 1905 das Reifezeugnis vom Provinzialen Gymnasium in Kiangsi erhalten hatte, wurde ich von der Staatsgemeinde nach Japan geschickt. Im Oktober 1908 wurde ich wieder im japanischen Gymnasium „Keii" absolviert und trat im Jahre 1909 in die japanische Universität „Chiba", medizinische Fakultät, ein; bis 1914 hatte ich die dortige ärztliche Staatsprüfung bestanden. Danach wurde ich Assistent in der Klinik derselben Universität.

Im Jahre 1915 kehrte ich nach der Heimat zurück und wurde leitender Arzt in der Abteilung für innere Krankheiten der Medizin-Hochschule in Kiangsi. Im Jahre 1926 wurde ich von der Regierung zwecks Weiterbildung nach Deutschland geschickt.

Seit April 1927 bin ich als Student der hiesigen Friedrich Wilhelms-Universität bei der medizinischen Fakultät eingeschrieben; mit Genehmigung des Herrn Ministers für Wissenschaft, Kunst und Volksbildung besuchte ich auch die Kliniken.